# Tertiäres Amyl-carbamid

als

# Hypnoticum.

INAUGURAL-DISSERTATION

DER MEDICINISCHEN FACULTAT

DER

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT VON

**SIMON VOGEL**

cand. med.

aus **Spenge** i. W.

STRASSBURG

Buchdruckerei C. Gœller, Magdalenengasse 20.

1890.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Strassburg.

Referent: Prof. Dr. Jolly.

Meinen teuren Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542727_0017

# Tertiäres Amyl-carbamid

als

# Hypnoticum.

---

Keine Gruppe von Arzneimitteln hat in den letzten Jahren, abgesehen vielleicht von der Gruppe der Antipyretica, eine solche Bereicherung erfahren, wie die der Narcotica.

Aber nur einem kleinen Teil dieser vielen neuen Mittel ist es vorbehalten, sich einen dauernden Platz in unserm Arzneischatz zu erwerben. Viele derselben sind nach einer kurzen Zeit ihrer therapeutischen Verwendung auf immer verlassen; die einen, weil sie zu Intoxicationen Anlass geben; die andern, weil sie in ihrer Wirkung unzuverlässig waren. Bei noch andern stellten sich andre unliebsame Eigenschaften einer allgemeinen Verwertung entgegen, wie: übler Geschmack und Geruch, Beeinträchtigung der Verdauung, die Grösse der wirksamen Dosis, hoher Preis.

Als eines der vorzüglichsten neu aufgetauchten Schlafmittel hat sich das Amylenhydrat bewährt.

Dasselbe wurde im Jahre 1887 durch J. v. Mering in die Therapie eingeführt. Zahlreiche wissenschaftliche und klinische Untersuchungen haben seitdem die ausgezeichneten narcotischen Eigenschaften dieses Mittels bestätigt.

Die Wirkung tritt bei einfacher oder nervöser Schlaflosigkeit mit grosser Sicherheit ein; der Schlaf

ist tief und anhaltend. Was das Mittel vor Chloralhydrat und andern Präparaten besonders auszeichnet, ist, dass es Herz und Respiration völlig unbeeinflusst lässt. Auch von sonstigen Neben- und Nachwirkungen ist es durchaus frei. Gewöhnung an das Mittel derart, dass nach längerem Gebrauch die gewünschte Wirkung ausbleibt oder nur nach gesteigerter Dosis eintritt, wurde nicht beobachtet; ebensowenig eine cumulierende Wirkung.

Trotz dieser mannigfachen Vorzüge, welche das Amylenhydrat vor andern Narcoticis auszeichnet, sind seine Eigenschaften doch nicht nach jeder Richtung hin als ideal zu bezeichnen.

Zunächst ist der unangenehme Geruch und Geschmack, welcher an den des Paraldehyds erinnert, als unliebsame Beigabe zu betrachten. Der unangenehme Geruch soll selbst nach Stunden der exspirierten Atemluft noch anhaften. Zwar kommen diese Eigenschaften dem Amylenhydrat in weit geringerem Grade zu als dem Paraldehyd; aber trotzdem wirken sie störend und können bei empfindlichen Individuen ein Hindernis für die Anwendung abgeben.

Der Geruch und Geschmack ist zudem schwer zu corrigieren. Denn um eine sichere Wirkung zu erzielen, muss es in ziemlich grosser Dosis angewendet werden, ein Nachteil, der dem Paraldehyd allerdings in noch höherem Maasse anhaftet. (4,0—6,0 gr. Amylenhydrat entsprechen in der Wirkung etwa 7,0—10,0 Paraldehyd.)

Endlich ist auch auf die Schwerlöslichkeit des Amylenhydrats hingewiesen, welche es nötig macht, es mit grossen Flüssigkeitsmengen oder als Schüttelmixtur zu verordnen.

Bei letzterer kann es sich zutragen, dass sich das specifisch leichtere Amylenhydrat an der Oberfläche ansammelt und nun in unbeabsichtigt grosser Dosis dem Patienten dargereicht wird. In der That haben sich

auf diese Weise schon Intoxicationen ereignet, wie sie z. B. aus der Leipziger psychiatrischen Klinik mitgeteilt sind.

Alle diese mehr oder weniger in die Waagschale fallenden unerwünschten Eigenschaften des Amylenhydrats fordern dazu auf, sich nicht mit dem bereits Erreichten zu begnügen, sondern in dem unerschöpflichen Material, welches die neuere Chemie der Pharmakologie zur Durchsichtung aufgespeichert hat, nach neuen und besseren Mitteln zu fahnden.

Bei der anerkannt vorzüglichen Wirkung des Amylenhydrats lag es besonders nah, die nächsten Verwandten desselben auf ihre schlafmachenden Eigenschaften zu prüfen.

Herr Prof. v. Mering fand nun ein Derivat des Carbamids, den tertiären Amylharnstoff mit besonderen narcotischen Eigenschaften ausgestattet und machte uns auf dieses als etwaiges Ersatzmittel des Amylenhydrats aufmerksam.

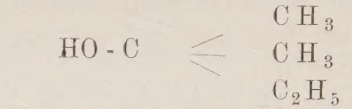
Herr Prof. Jolly ermächtigte mich, mit diesem Präparat an einer Reihe von hierzu ausgewählten Patienten der psychiatrischen Klinik Versuche anzustellen; und Herr Dr. Schneegans, Oberapotheker des Bürgerspitals, hatte die Güte, in der hiesigen Spitalapotheke das Präparat darzustellen.

Um zu entscheiden, in wieweit die durch die ersten Experimente wachgerufenen Erwartungen berechtigt seien, unternahm ich es, mich mit diesem interessanten Körper eingehender zu beschäftigen; und zu welchen Resultaten ich durch meine Untersuchungen gelangte, soll im Folgenden erörtert werden.

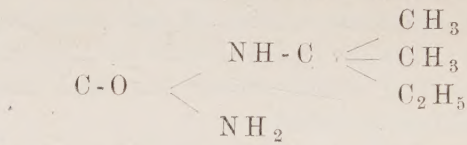
Der **tertiäre Amylharnstoff** wurde ebenso wie das Amylenhydrat von A. Wurtz im Jahre 1866 zuerst dargestellt.

Derselbe stellt einen Harnstoff vor, in dessen einer Amidogruppe ein Molekül Amylenhydrat = Dimethyl-

äthyl-carbinol substituiert ist. Da das Amylenhydrat = tertiärer Amylalkohol die Zusammensetzung:



hat, so kommt dem Amylharnstoff also die Formel



zu.

Wurtz stellte ihn dar mit cyansaurem Amylen, welches er sich durch Behandlung des cyansauren Silbers mit jodwasserstoffsaurem Amylen bereitete. Das cyansaure Amylen brachte er mit einem Ueberschuss von wässerigem Ammoniac zusammen; die Mischung gesteht zu einer festen Masse, welche von der ammoniakalischen Flüssigkeit geschieden und zwischen Fliesspapier ausgepresst wird. Der so gewonnene unreine Amylharnstoff wird mit einer grossen Menge Wasser zum Sieden gebracht und krystallisiert beim Erkalten der Lösung in schönen Nadeln aus. Diese Krystalle schmelzen bei 151 °, sind schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol. Ein Teil Amylharnstoff braucht zur Lösung 79,3 Teile Wasser von 27 °.

Der zu meinen Versuchen benutzte Amylharnstoff ist zum Teil nach diesem ursprünglichen Verfahren, zum Teil nach einer neueren Modification hergestellt.

Um zunächst einen Maasstab für die Stärke der Wirkung des Mittels zu gewinnen, wurde es in verschieden grossen Gaben Kaninchen und Hunden einverleibt; ferner wurden durch gleichzeitig oder nachher angestellte Versuche mit Amylenhydrat beide Mittel in ihrer Wirkung einer Vergleichung unterzogen.

### Versuch I.

2 Uhr: Einem kräftigen Kaninchen wird mittelst Schlundsonde 1,5 gr Amylharnstoff eingeschüttet.

2 35 Uhr: schläfrig; kann nicht mehr aufrecht stehen;
2 50 „ kann sich nicht mehr aufrecht halten.
3 30 „ schläft fest, lässt sich auf die Seite legen;
4 „ schläft fest;
6 30 „ wird wach, kann aber nicht stehen;
10 „ ziemlich normal.

Das Kaninchen hat also etwa 4 Stunden festen Schlaf.

Versuch II.

5 40 Uhr Abends: Ein Kaninchen erhält 2,5 gr Amylharnstoff;
6 „ betrunken;
6 40 „ vollständig eingeschlafen, lässt sich auf die Seite legen und bleibt liegen;
8 Uhr morgens: es fängt an, wach zu werden, das Gehen ist aber noch unmöglich.

Das Kaninchen hat also 12—13 Stunden festen Schlaf. Etwa nach 24 Stunden ist es wieder ganz normal.

Versuch III.

Ein Hund von etwa 5 kg erhält um 8 30 Uhr morgens 2,5 gr Amylharnstoff.

9 30 Uhr: unruhig, legt sich schlafen, springt aber bei geringem Geräusch wieder auf;
10 30 „ stark betrunken, aber kein fester Schlaf;
12 30 „ schläft, so lange er ungestört ist.

Versuch IV.

2 10 Uhr: Derselbe Hund erhält 3,0 gr Amylharnstoff;
2 40 „ wird schläfrig, legt sich hin;
3 30 „ schläft, wird aber bei Geräuschen wach und kann noch herumlaufen, taumelt aber stark dabei.
6 30 „ schläft fest, wird aber durch Rütteln wach;
10 „ schläft;
6 30 „ morgens: wacht, macht aber noch einen schläfrigen Eindruck.

Versuch V. a.

9 15 Uhr morgens: Ein Kaninchen von 2,6 kg erhält 2,0 gr Amylharnstoff.
9 35 „ Gang unsicher;
9 45 „ schläft, liegt auf der Seite;
11 „ sucht sich mehrmals fortzubewegen, verbleibt manchmal in sitzender Stellung;
12 „ bleibt nicht mehr liegen, bewegt sich schwierig fort, noch stark betrunken;
3 „ sitzt, noch betrunken, bewegt sich ziemlich gut;
4 „ fast normal, noch etwas schläfrig;
7 „ kann sich gut fortbewegen; frisst aber noch nichts;
10 „ normal.

Versuch V. b.

9 15 Uhr: Ein Kaninchen von 2,2 kg erhält 2,0 gr Amylenhydrat.
9 35 „ schläft;
11 „ schläft tief;
3 „ schläft nicht mehr tief, kann sich fortbewegen;
4 „ fängt an, wach zu werden;
7 „ noch stark betrunken, kann sich nur mit Mühe fortbewegen;
10 „ normal.

Aus den beiden letzten Versuchen scheint hervorzugehen, dass das Amylenhydrat einen längeren und tieferen Schlaf hervorruft als der Amylharnstoff. Indes ist dabei doch nicht die Ungleichheit der beiden Versuchstiere ausser acht zu lassen.

Es wird daher der vorige Versuch in der Weise widerholt, dass das stärkere und schwerere Kaninchen, welches zuerst Amylharnstoff erhalten hatte, jetzt Amylenhydrat, das leichtere dagegen Amylharnstoff bekommt.

Versuch VI a.

9 15 Uhr: Kaninchen von 2.2 kg erhält 2,0 gr Amylharnstoff.
9 35 „ betrunken, unsicherer Gang;
9 45 „ lässt sich auf die Seite legen und bleibt liegen;
4 „ schläft tief;
8 „ fast normal.

Versuch VI b.

9 15 Uhr: Kaninchen von 2,6 kg erhält 2,0 Amylenhydrat;
9 45 „ schläft;
2 „ fast normal;
4 „ frisst; normal.

Im Gegensatze zu den beiden vorigen Versuchen kommt in diesen dem Amylharnstoff die weit kräftigere Wirkung zu, da dasselbe im Versuch VI a noch tiefen Schlaf erzeugt zu einer Zeit, wo das Kaninchen aus Versuch VI b nach Amylenhydrat schon wieder völlig normal ist.

Versuch VII.

12 Uhr mittags: Ein Kaninchen erhält 2,5 gr Amylharnstoff;
1 „ schläft, leichtes Zittern und Steifigkeit in den Beinen. Das Kaninchen schläft ohne Unterbrechung fort, die ganze Nacht;
8 Uhr morgens: schläft noch fest.
Also über 17 Stunden fester Schlaf.

Versuch VIII a.

12 Uhr mittags: Ein Kaninchen von 1,7 kg erhält 2,0 gr Amylharnstoff.
1 „ schläft, kann sich aber noch aufrichten;
2 „ schläft fest, nicht aufzurütteln;
8 „ abends: schläft in gleichmässiger, ruhiger Weise fort, ohne auf irgend welche Reize zu reagieren, geringe Steifigkeit in den Extremitäten;

7 Uhr morgens: schläft tief, wie am Abend;
11 „ schläft tief:
1 „ wird wach, kann aber noch nicht stehen;
3 „ macht noch einen betrunkenen Eindruck, kann aber laufen und frisst;
5 „ ziemlich normal.

Es wurde also ein 22stündiger gleichmässiger und tiefer Schlaf erzielt.

### Versuch VIII b.

$8^{15}$ Uhr morgens: Dasselbe Kaninchen erhält 2,0 gr Amylenhydrat.
$8^{30}$ „ schläft, lässt sich auf die Seite legen;
4 „ schläft tief;
5 „ wird wach, ist aber noch nicht fähig zu gehen;
$6^{30}$ „ schläft nicht mehr, ist aber noch stark betrunken, durch Aufrütteln wird es ganz wach und frisst;
$7^{30}$ „ noch etwas schläfrig, sonst normal.

Es wurde also nur ein $8\,^1/_2$ stündiger Schlaf erzielt.

### Versuch IX.

12 Uhr mittags: Ein Kaninchen von 1,8 kg erhält 2,5 gr Amylharnstoff.
1 „ schläft;
2 „ schläft fest, reagiert nicht mehr;
8 „ schläft in gleichmässiger, ruhiger Weise fort, starke Steifigkeit der Extremitäten;
7 „ morgens: schläft noch fest, wie am Abend;
1 „ schläft tief;
3 „ schläft tief, Atmung flach und verlangsamt;
4 „ Exitus.

Nach 27stündigem Schlaf tritt also hier der Tod ein, wahrscheinlich in Folge von Lähmung der Respiration.

Im allgemeinen geht aus diesen Versuchen hervor,

dass eine Dosis von 1,5 — 2,5 gr Amylharnstoff einen anhaltenden und tiefen Schlaf erzeugt.

Was die Wirkung des Amylharnstoffs im Vergleich zu der des Amylenhydrats anlangt, so war zunächst zu beobachten, dass der Schlaf beim Amylharnstoff etwa nach $^1/_2$ — $^3/_4$ Stunde, und zwar ganz allmählich, eintrat, während beim Amylenhydrat sich die Wirkung nach kaum 15 Minuten und ziemlich plötzlich einstellte.

Dann war in allen Fällen zu constatieren, dass der Amylharnstoff einen nachhaltigeren Schlaf erzeugte, als die gleiche Dosis Amylenhydrat.

Die scheinbar stärkere Wirkung des Amylenhydrats im Versuch V beruhte, wie oben erwähnt, auf der Ungleichheit der Kaninchen, da bei der Umkehr des Experiments im Versuch VI die nachhaltigere Wirkung des Amylharnstoffes evident hervortrat.

Ganz besonders instructiv für die Wirkung beider Mittel scheinen mir die Versuche VIII a und VIII b, in welchen das gleiche Kaninchen einmal 2,0 gr Amylharnstoff, das andere Mal 2,0 gr Amylenhydrat erhielt; im ersten Fall schlief das Kaninchen ununterbrochen 22 Stunden, im zweiten Fall dagegen nur $8\,^1/_2$ Stunden.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass pro kg Tier (Kaninchen) 1 gr Amylharnstoff tiefen Schlaf erzeugt.

Die Dosis von 2,5 gr führte in einem Fall (Versuch IX) den Tod des Tieres herbei, wo sie allerdings im Hinblick auf das geringe Gewicht des Kaninchens als eine relativ sehr hohe bezeichnet werden musste.

Einen schädlichen Einfluss auf die Kaninchen bemerkte man nach dem Amylharnstoff ebensowenig wie nach Amylenhydrat.

Nachdem die Unschädlichkeit des Mittels durch Vorversuche auch für den Menschen festgestellt war, durfte man zur genaueren Untersuchung seiner Wirkungen am Kranken, insbesondere bei Zuständen von Schlaflosigkeit übergehen.

Die folgenden Versuche wurden sämmtlich an dem Material der hiesigen psychiatrischen Klinik ausgeführt, welches mir in liebenswürdigster Weise von Herrn Prof. Jolly zur Verfügung gestellt wurde.

## FALL I.

S., Dorothea, 74 Jahre alt. Aufgenommen 5. III. 90.

Dementia senilis.

Von jeher aufgeregt; eigensinnig. Seit Eintritt der Menopause psychische Störung mit Gedächtnisschwäche. Seit etwa 3 Jahren Verschlimmerung des Zustandes; Schwund des Gedächtnisses bis auf die frühesten Jugenderinnerungen. Sie zeigt grosse Unruhe; läuft viel umher; macht ungereimtes Zeug.

Patientin erhielt bisher, wie die meisten der folgenden, Amylenhydrat. Das Amylenhydrat wird in der Klinik gewöhnlich in folgender Form gegeben:

| | |
|---|---|
| Amylenihydrati | 20, |
| Succi Liquirit. | 20, |
| Aq. dest. | 250. |

Von dieser Mischung werden etwa 4—5 Löffel gegeben, was einer Gabe von 4—5 ccm entspricht, da der Löffel obiger Mischung ziemlich genau 1 ccm Amylenhydrat enthält.

5,0 ccm sind aber wiederum ziemlich genau gleich 4 gr.

Patientin erhielt bisher 5 ccm Amylenhydrat; abwechselnd auch Morphiuminjection oder Sulfonal. Der Schlaf war nicht immer befriedigend nach diesen Mitteln.

15. III. 2 gr Amylharnstoff. schläft weniger als sonst.
16. III. 3 gr Amylharnstoff; guter Schlaf; keinerlei Beschwerden.
17. III. 3 gr. Amylharnstoff; guter Schlaf, keinerlei Beschwerden.
18. III. 3 gr Amylharnstoff; guter Schlaf, keinerlei Beschwerden.

## FALL II.

H., Josephine, 26 Jahre. Aufgenommen 11. III. 90. Manie.

Litt als Kind an Krämpfen. Seit 1888, wo Pat. sich durch einen Sturz vom Wagen am Hinterhaupt verletzte. Klagen über Kopfschmerzen. Seit Herbst 89 ist Pat. still, meidet die Gesellschaft, klagt viel über Kopfschmerz. Seit einigen Tagen grosse Unruhe; Pat. spricht viel, singt, redet irre.

Erhält gewöhnlich 5 ccm Amylenhydrat, auch 1 gr Sulfonal, daneben Bromkali.

19. III. 2 gr Amylharnstoff: guter vollständiger Schlaf ohne irgend welche Beschwerden.

## FALL III.

S., Karoline, 55 Jahre. Aufgenommen 17. III. 90. Verwirrtheit mit maniakalischen Aufregunszuständen.

Zeigte Symtome geistiger Störung schon im Jahre 1867 im ersten Wochenbett. Vor fünf Wochen traten bei der Pat. nach heftigem Schreck und starker Aufregung von neuem Störungen auf; sie wird ängstlich, weint viel, jammert, glaubt sich verfolgt. Tagsüber stets in Thätigkeit; zu Zeiten stärkerer Erregung gewaltthätig. Der nächtliche Schlaf gestört. Pat. glaubt Musik zu hören, Menschen zu sehen.

18. III. 2 gr Amylharnstoff. Guter Schlaf, keinerlei Beschwerden.

Erhält später 5 ccm Amylenhydrat, ebenfalls mit günstigem Erfolg.

## FALL IV.

F., Friedrich, 44 Jahre. Aufgenommen 21. III. 90. Melancholia paranoica et agitata. Versündigungswahn.

Vor 5 Jahren Magenbeschwerden und Kränklich-

keit, welche Pat. viel Angst machen. Dazu Sorgen um die Existenz. Seit 4 Monaten quält sich Pat. mit der Vorstellung, dass er etwas verschuldet habe, dass er ein Verbrecher sei. Seine jetzige Angst beruht darin, dass er glaubt, er würde deswegen bestraft werden. In seiner Unruhe hat er oft wenig oder gar nicht gegessen; rauft sich in der Verzweiflung die Haare aus; zieht sich durch Klopfen auf die Beine ausgedehnte Blutsugillationen zu. Hat Selbstmordgedanken. Schläft nicht.

Erhält 4 ccm Amylenhydrat oder 1,5 gr Sulfonal. Danach ziemlich guter Schlaf.

30. III. 2 gr Amylharnstoff; schläft; keine Beschwerden.

## FALL V.

B.. Laurent, 50 Jahre. Aufgenommen 25. II. 90. † 4. VI. 90. Chronisches maniakalisches Deirium.

Grosseltern, Mutter, Bruder geisteskrank. Pat. lebte stets in Streit mit seiner Frau; trank viel. Wegen einer Schlägerei auf polizeiliche Requisition in die Klinik geschickt. Pat. ist bei Nacht sehr unruhig, steht auf, spricht viel.

Erhält gewöhnlich 5 ccm Amylenhydrat, abwechselnd auch Chloral und daneben Bromkali.

Der Schlaf ist danach jedoch sehr ungleich, meist wenig befriedigend.

17. III. 2,0 gr Amylharnstoff; Schlaf ohne Nachteil.

19. III. 2,0 gr Amylharnstoff; Schlaf, aber Kopfweh und Mattigkeit.

30. III. 2,0 gr Amylharnstoff; bis 2 Uhr ruhig, muss dann isoliert werden; keine gastrischen Beschwerden.

3. IV. 3,0 gr Amylharnstoff; ist unruhig; nach Mitternacht etwas Schlaf, keine Beschwerden.

Es ist noch zu bemerken, dass die Aufregungszustände des Pat. einen immer höheren Grad erreichten,

sodass er dauernd isoliert werden musste und trotz seiner 5 ccm Amylenhydrat die Nächte meist ruhelos zubrachte.

FALL VI.

K., Johann, 36 Jahre. Aufgenommen 23. I. 90.
Melancholia paranoica.

Pat. hat schon seit zehn Jahren Verfolgungsideen; glaubt sich in einen Landesverratsprocess verwickelt, meint, er werde bei seiner Behörde verleumdet und solle entlassen werden; jammert deswegen. Treibt sich darauf herum und findet vorübergehend Aufnahme im Spital in Mülhausen. Zur Erholung zu seiner Schwester geschickt, springt er unterwegs aus dem Zug; treibt sich nachts herum. Machte verschiedene Selbstmordversuche.

Pat. ist misstrauisch und verschwiegen; klagt über Schlaflosigkeit. Erhält sonst 4 ccm Amylenhydrat.

17. III. 2 gr Amylharnstoff; Schlaf ohne Nachteil.
18. III. 2 gr Amylharnstoff; Schlaf, aber Kopfweh und Mattigkeit.
30. III. 2 gr Amylharnstoff; Schlaf ohne Nachteil.

FALL VII.

B., Johann, 45 Jahre. Aufgenommen 11. XI. 87.
Dementia paralytica.

Die Krankheit begann mit grosser Nervosität und Reizbarkeit. Gleichzeitig stellte sich Störung im Sprechen ein. Zu Zeiten sehr aufgeregt und ohne Schlaf.

Allmählich stellen sich alle Symptome einer organischen Hirnerkrankung ein. Pupillen-Starre und -Ungleichheit; ausgesprochene Sprachstörung, unsicherer Gang und Zittern. Dazu Grössenideen und Aufregungszustände.

Erhält 4 ccm Amylenhydrat oder 1,5 gr Sulfonal.

10. IV. 2 gr Amylharnstoff; schläft bis 3 Uhr nachts, soll aber sonst bis 6 Uhr geschlafen haben. Keine Beschwerden.

## FALL VIII.

H., 56 Jahre. Aufgenommen 29. VIII. 89.

Dementia paralytica.

Pat. litt seit mehreren Jahren an heftigen Kopfschmerzen: hatte viel Aufregung durch Speculationen und Processe. Seit drei Monaten verändertes Wesen; gleichgültig: lobt Alles. Gedächtniss hat sehr abgenommen. Sehr erregt und unruhig: spricht lebhaft; schneidet Grimassen. Zittern beim Sprechen, namentlich in den Gesichtsmuskeln. Grössenideen.

Erhält 4 ccm Amylenhydrat; danach nicht immer ruhig.

20. III. 3 gr Amylharnstoff: guter vollständiger Schlaf ohne Beschwerden.

21. III. 3 gr Amylharnstoff: guter vollständiger Schlaf ohne Beschwerden.

## FALL IX.

W., Valentin, 41 Jahre. Aufgenommen 25. II. 90.

Hypochondrie.

Seit Herbst 89 öfter von Angst geplagt, er könne seine Arbeit nicht mehr verrichten: das Vermögen gehe zurück u. s. w. Dabei Gefühl von allgemeiner Abgeschlagenheit: Unlust zur Arbeit. Nachts wenig Schlaf. Aeusserte sich öfters, wenn er nur tot wäre, es könne ihm doch nicht geholfen werden.

Erhält 5 ccm Amylenhydrat oder 1,5 Sulfonal.

3. IV. 2 gr Amylharnstoff: verbringt die Nacht ruhig, keine Beschwerden.

## FALL X.

J., Marie, 50 Jahre. Aufgenommen 16. XII. 89.

Climacterisches Irresein in Form der Paranoia hallucinatoria.

Stets aufgeregte Person; zuerst vor 23 Jahren erkrankt. Ihre jetzige Krankheit besteht seit einem Jahr.

Sie glaubt, verhaftet, umgebracht zu werden. Ist mitunter sehr erregt; spricht viel von ihren Angelegenheiten, Liebschaften, Verfolgungen. Hat Sensationen und Hallucinationen. Erhält Codein.

16. III. 2 gr Amylharnstoff: kein Schlaf; Mattigkeit und Kopfweh.
19. III. 2 gr Amylharnstoff; guter Schlaf, keine Klagen.
29. III. 2 gr Amylharnstoff; guter Schlaf, Schwindel und Brechneigung.
10. IV. 2 gr Amylharnstoff; kein Schlaf, keine Klagen.

## FALL XI.

H., Apollonia, 52 Jahre. Aufgenommen 4. XII. 89.

Melancholie mit Wahnideen.

Zeigt ein eigentümlich misstrauisches Verhalten; giebt nicht die Hand, kommt nicht heraus mit der Sprache. Nachts oft Angstzustände, sieht den Teufel. Schlaflos und aufgeregt.

Erhält bisher 5 ccm Amylenhydrat und Bromkali, auch Codein.

3. IV. 2 gr Amylharnstoff; schläft gut, hat aber über Kopfweh und Unbehagen zu klagen. Klagt aber auch sonst viel.

## FALL XII.

K., Luise, 47 Jahre. Aufgenommen 9. III. 89.

Dementia paralytica.

Leidet an Krämpfen. Nach einem Schlaganfall entwickelt sich geistige Schwäche. Sprachstörung.

Erhält seit langer Zeit 10 gr Paraldehyd mit gutem Erfolg.

29. III. 2 gr Amylharnstoff; kein guter Schlaf, Mattigkeit und Kopfweh.

## FALL XIII.

K., Moritz, 39 Jahre. Aufgenommen 4. III. 90.

Tabes dorsalis.

Alkoholiker; syphilitisch. Litt viel an Kopfschmerzen. Augenstörung. Anfälle von Magenschmerzen. Gliederreissen, namentlich bohrende Schmerzen in beiden Beinen. Dann über Nacht Parese und Ataxie beider Beine; seitdem schmerzhafte Empfindungen in den Beinen und anderen Körperteilen. Klagt über Schlaflosigkeit. Ist sehr unzuverlässig.

Erhält regelmässig 5 ccm Amylenhydrat, wonach jedoch oft nur unruhiger Schlaf eintritt.

11. IV. 3 gr Amylharnstoff; schläft gut, keine Beschwerden.

15. VI. 2 gr Amylharnstoff um 8 Uhr. Schläft um 11 Uhr ein, wird aber bald wieder wach; giebt an, nach Amylenhydrat besser geschlafen zu haben.

17. VI. 3 gr Amylharnstoff um 8 Uhr. Schläft von 11 Uhr ab bis zum Morgen; giebt trotzdem an, nach Amylenhydrat besser geschlafen zu haben.

19. VI. 4 gr Amylharnstoff um 8 Uhr. Geht um 9 Uhr zu Bett; schläft um $^1/_2$ 10 ein und schläft durch bis zum Morgen, ohne wach zu werden. Keinerlei Beschwerden.

Am folgenden Tag erhält Patient wieder 5 ccm Amylenhydrat, wonach er spät einschläft und wenig Ruhe findet.

## FALL XIV.

W., Conrad, 42 Jahre. Aufgenommen 11. VII. 89.

Dementia paralytica.

Pat. erlitt vor 6 Jahren auf der Eisenbahn als Locomotivführer einen Zusammenstoss, war eine halbe Stunde bewusstlos, trug aber abgesehen von einer ge-

ringfügigen Quetschung keine erheblichen Verletzungen davon. Es stellten sich aber bald grosse Nervosität und Reizbarkeit ein, auch Traurigkeit, grosse Angst und allgemeine Depression. Später traten dann Zustände von Aufregung und Verwirrtheit auf, mit Hallucinationen des Gehörs und des Gesichts. Diese steigern sich in letzter Zeit so, dass Pat. alles zusammenschlägt, ununterbrochen tobt und dauernd isoliert werden muss.

Als Schlafmittel wird 5 ccm Amylenhydrat gegeben; dasselbe bewirkt, soweit es nicht verweigert wird, nur spärlichen Schlaf.

15. VI. 2 gr Amylharnstoff um 8 Uhr. Schläft von $^3/_4$9—$^1/_2$10 Uhr; die übrige Nacht meist unruhig.

17. VI. 3 gr Amylharnstoff um 8 Uhr. Ist von 10—$^1/_2$12 ruhig; ebenso von 2 Uhr ab.

Dauernden Schlaf bewirkte bei diesem Fall von hochgradiger Aufregung Amylharnstoff ebensowenig wie Amylenhydrat.

## FALL XV.

G., Friedrich, 60 Jahre. Aufgenommen 19. II. 90.

Melancholia hypochondriaca et paranoica.

Zu Zornausbrüchen von je geneigt. Seit einem Jahr ängstliche Ideen in Betreff seiner Existenz. Er ist gewöhnlich still, in sich gekehrt, leicht gereizt. Klagt viel über Schwindel und Kopfschmerz und äussert, sich das Leben nehmen zu wollen. Die Aengstlichkeit steigert sich oft; Pat. glaubt sich von Gensdarmen verfolgt, dass man ihm sein Herz genommen habe u. s. w. Unternahm ein Tentamen suicidii.

Erhält gewöhnlich 4 ccm Amylenhydrat.

17. VI. 2 gr Amylharnstoff um 8 Uhr. Bis 12 Uhr wach; schläft dann mit Unterbrechungen bis zum Morgen. Giebt an, etwa drei Stunden geschlafen zu haben. Keine Beschwerden.

21. VI. 3 gr Amylharnstoff um $8^{30}$ Uhr. Schläft um $9^{30}$ Uhr. Guter Schlaf, nur einige Mal wach. Keine Beschwerden.

## FALL XVI.

W., Emanuel, 60 Jahre. Aufgenommen 27. VI. 89; öfter entlassen, zuletzt aufgenommen 31. V. 90.

Hypochondrie.

Seit Jahren hypochondrische Ideen. Ist bekümmert und traurig. Ein bestehender Ausschlag rührt nach seiner Angabe von „Hühnerläusen"; äussert auch Würmer und Käfer unter der Haut zu haben. Die Sensationen und Kopfschmerzen steigern sich zu Zeiten so, dass Pat. an Selbstmord denkt.

Nach einer Remission, während welcher Pat. zu Haus ist, steigert sich seine lebensmüde Stimmung; dabei ist er erregt, zanksüchtig, bedroht seine Familie und wird aggressiv.

Nach seiner Aufnahme klagt Pat. viel, namentlich über seine Sensationen und kann Nachts wenig schlafen, zum Teil auch wegen eines schmerzhaften Furunkels im Nacken.

Erhält bisher 4 ccm Amylenhydrat.

15. VI. 2 gr Amylharnstoff; kein Schlaf, giebt an, wegen seiner Schmerzen im Kopf. Hat sonst besser geschlafen.

17. VI. 3 gr Amylharnstoff. Gar kein Schlaf.

Hier scheint die Schlaflosigkeit wohl namentlich durch die Schmerzen des Pat. bedingt gewesen zu sein. Da dem Amylharnstoff aber jedenfalls keine direkt lähmende Wirkung auf die sensiblen Centren zukommen dürfte, so kann dieser Misserfolg nicht sehr verwundern. Ein genauerer Vergleich mit Amylenhydrat war leider unmöglich, da sich Pat. der Behandlung entzog.

## FALL XVII.

M., Friedrich. Aufgenommen zuerst 17. XII. 84; seitdem oftmals entlassen.

Melancholia hypochondriaca.

Zeigt zu Zeiten verändertes, krankhaftes Wesen, indem er unlustig zur Arbeit ist, die Einsamkeit aufsucht, in verzweiflungsvoller Stimmung allerlei hypochondrische Klagen vorbringt. Zu anderen Zeiten zeigt er gesteigertes Selbstbewusstsein, wird unternehmungslustig, leicht erregt und aggressiv.

Augenblicklich ruhig: klagt aber seit einigen Tagen über schlechten Schlaf.

15. VI. 2 gr Amylharnstoff; schläft nach einer Stunde ein; schläft bis zum Morgen. Klagt über Schmerzen im Leib; ist aber immer sehr zum Klagen bereit.

## FALL XVIII.

L., Mathilde. 42 Jahre. Aufgenommen 3. III. 89.

Compressions-Myelitis.

Leidet seit vielen Jahren an Krämpfen. Nach den Anfällen Zeichen von Verwirrtheit. Seit letzter Zeit Verschlimmerung ihres Zustandes. Sie ist sehr aufgeregt, sogar aggresiv. Hört Stimmen. Kann nicht schlafen.

Sie erhält gewöhnlich Morphium.

15. VI. 2, gr. Amylharnstoff. Schläft gut; wurde nur einige Mal wach.

Am folgenden Tage ohne Schlafmittel schlechter Schlaf. Nach Morphium auch kein anhaltender Schlaf.

## FALL XIX.

M., Marie. 45 Jahre. Aufgenommen 26. V. 90.

Melancholie im Puerperium.

Erkrankte in der Schwangerschaft: Entbindung und

Wochenbett normal. Sie zeigt maniakalische Erregungszustände; ist unruhig und schlaflos.

Erhielt Chloral und, nachdem sich die Erregungszustände gelegt, Sulfonal.

15. VI. 2 gr Amylharnstoff um 8 Uhr; schläft von 10—$^1/_2$5. Beim Erwachen: Klopfen in den Schläfen, Gefühl von Benommenheit. Keine Schmerzen oder Magenbeschwerden.

In den folgenden Tagen ohne Schlafmittel oder nach 1 gr Sulfonal gar kein oder mangelhafter Schlaf.

22. VI. 2 gr Amylharnstoff; schläft von 11 Uhr ab bis zum Morgen. Klagt über Benommenheit und Kopfschmerz.

Sulfonal macht angeblich die gleichen Symptome aber in geringerem Maasse.

## FALL XX.

B., Marie, 61 Jahre. Aufgenommen 11. VI. 90.

Manie.

Von jeher nervös. Schon einmal vor 4 Jahren in gleicher Weise wie jetzt erkrankt. Ist zeitweise erregt, gesprächig, zornig, aggressiv. Ohne Schlaf; in der Zwischenzeit ganz vernünftig. In letzterer Zeit kamen die Aufregungszustände häufiger.

Erhielt bis jetzt 1,5 gr Chloral.

21. VI. 2 gr. Amylharnstoff um 8 Uhr; schläft um $^1/_2$10 Uhr ein; sehr guter Schlaf.

## FALL XXI.

A., Margarethe, 41 Jahre. Aufgenommen 9. VI. 90.

Melancholie.

Seit Febr. 1890, wo Pat. Influenza und Lungenentzündung durchmachte, schwere nervöse Symptome. Starkes Angstgefühl, Furcht vor dem Tode. Jammert und klagt über brennende Schmerzen im ganzen Körper.

Erhielt bis jetzt 1,5 gr Chloral.

21. VI. 2 gr Amylharnstoff um $8^1/_4$ Uhr; schläft um $^1/_2$10 Uhr, Schlaf bis zum Morgen. Keine Beschwerden.

## FALL XXII.

B., Barbara, 56 Jahre. Aufgenommen 17. V. 90.
Compressions-Myelitis.

Seit Weihnachten krank, nachdem sie schon längere Zeit Schmerzen im Kreuz gehabt hatte. Seit Neujahr kann sie nicht mehr gehen; damals bemerkte schon der Arzt eine Hervorragung der Wirbelsäule. Es entwickelt sich in der Höhe des VIII. Brustwirbels ein Gibbus.

In der letzten Zeit viel Schmerzen in den Beinen bis zum Knie; auch unwillkürliche Zuckungen der Muskeln. Contractur der Beugemuskeln. Auftreten von Decubitus am Kreuzbein und Knie.

Erhält sonst 0.007 Morphium subcutan und gleichzeitig 2 gr Sulfonal.

15. VI. Erhält um 8 Uhr ihre Morphiuminjektion und um 12 Uhr 2 gr Amylharnstoff; schläft seit $^1/_2$2 Uhr mit kleinen Unterbrechungen, auch noch am Vormittag.

## FALL XXIII.

S., Mathilde, 39 Jahre. Aufgenommen 22. XII. 89. Entlassen; wieder aufgenommen 21. V. 90.

Melancholie.

Seit 4—5 Jahr dem Trunk ergeben. War immer nervös und leicht erregt. Seit drei Monaten melancholische Ideen; wirft sich längst vergangene Dinge vor; dachte sich und ihre Familie umzubringen. Unternahm auch ein tentamen suicidii. Der Schlaf gestört; Appetit wechselnd.

Erhielt bis jetzt 4 ccm Amylenhydrat.

21. VI. 2 gr Amylharnstoff um 8 Uhr. Schläft um 9 Uhr, Schlaf bis zum Morgen.

## FALL XXIV.

M., Karoline, 71 Jahre. Aufgenommen 10. II. 90.
Manie.

Schon vor 15 Jahren in ähnlicher Weise erkrankt. Ihre jetzige Erkrankung begann nach einer Glaukomoperation zunächst mit krankhaften melancholischen Vorstellungen. Seit einigen Wochen maniakalisch, singt, lacht, schmückt sich, ist gewaltthätig. Schlaf gestört.

Sonst: 4 ccm Amylharnstoff.

29. VI. 3,0 gr Amylharnstoff; guter Schlaf, keine Beschwerden.

## FALL XXV.

L., Gustav, 38 Jahre. Aufgenommen 23. IV. 90.
Melancholia hallucinatoria.

Erhielt vor 5 Jahren einen Schlag auf den Kopf, der ihn besinnungslos machte; erholte sich aber bald. Vor einem Jahr wegen einer Kniegelenkentzündung 4 Wochen im Spital. Hatte viel Aerger im Dienst. Nach dem Tode seiner Frau unterhielt er ein Verhältnis mit seiner Schwägerin. Deswegen viel Aufregung. Macht sich viel Vorwürfe; stets in trüber Stimmung, weint und jammert viel. Aengstigt sich über seine und seiner Kinder Zukunft. Kopfweh; Sensationen im Rücken, in Armen und Beinen.

Bisher gegen seine Schlaflosigkeit 1,5 gr Sulfonal; die letzten Tage kein Schlafmittel und keinen Schlaf.

19. VI. 2 gr Amylharnstoff um 8 Uhr; schläft um 10 Uhr ein, wacht um 2 Uhr auf. Schläft von 3 Uhr ab ohne Unterbrechung.

Das Mittel wurde also angewendet bei 25 verschiedenen Personen in 45 einzelnen Gaben. Der Uebersichtlichkeit halber fasse ich die Wirkung nochmals kurz zusammen in folgender Tabelle:

| FALL | NAMEN | Guter Schlaf | Befriedigender Schlaf | Ungenügender Schlaf |
|---|---|---|---|---|
| I | S., Dorothea | 3 mal | 1 mal | |
| II | H., Josephine | 1 „ | | |
| III | S., Caroline | 1 „ | | |
| IV | F., Friedrich | 1 „ | | |
| V | B., Laurent | 2 „ | 2 „ | |
| VI | K., Johann | 3 „ | | |
| VII | B., Johann | | 1 „ | |
| VIII | H. | 2 „ | | |
| IX | W., Valentin | 1 „ | | |
| X | J., Marie | 2 „ | | 2 mal |
| XI | H., Apollonia | 1 „ | | |
| XII | K., Louise | | | 1 „ |
| XIII | K., Moritz | 3 „ | 2 „ | |
| XIV | W., Conrad | | | 2 „ |
| XV | G., Friedrich | 1 „ | 1 „ | |
| XVI | W., Emanuel | | | 2 „ |
| XVII | M., Friedrich | 1 „ | | |
| XVIII | L., Mathilde | 1 „ | | |
| XIX | M., Marie | 2 „ | | |
| XX | B., Marie | 1 „ | | |
| XXI | A., Margarethe | 1 „ | | |
| XXII | B., Barbara | | 1 „ | |
| XXIII | S., Mathilde | 1 „ | | |
| XXIV | M., Caroline | 1 „ | | |
| XXV | L., Gustav | 1 „ | | |
| | | 30 mal | 8 mal | 7 mal |
| | | 66,7 % | 17,8 % | 15,5 % |

Obschon das Versuchsmaterial kein grosses war, so genügte es doch festzustellen, dass der Amylharnstoff vorzügliche narcotische Eigenschaften besitzt, ohne dabei schädlich zu wirken.

Es wurde das Mittel verordnet in der Dosis von 2,0 und 3,0 gr. In einem Fall wurden sogar 4,0 gr gegeben.

Während sich die Gabe von 2,0 gr in einigen Fällen als ungenügend erwies, sah ich nach 3,0 gr durchschnittlich einen guten und dauernden Schlaf eintreten. Im allgemeinen ergab sich, dass bei denjenigen Patienten, welche bisher 5 ccm Amylenhydrat genommen hatten, 3,0 gr Amylharnstoff Schlaf erzeugten, während bei denen, welche 4 ccm bekommen hatten, eine Gabe von 2,0 gr bereits genügte.

Es scheinen also in der Wirkung 2,0 gr Amylharnstoff etwa 3 gr Amylenhydrat zu entsprechen.

Was den Eintritt der Wirkung anbetrifft, so liess sich ebenso wie an den Tierversuchen constatieren, dass es längere Zeit dauerte, bis der Schlaf eintrat, als nach Amylenhydrat.

Man wird wohl nicht fehl gehen, wenn man diese Verschiedenheit in der Wirkung beider Mittel zum grossen Teil auf die verschiedenen Löslichkeits- resp. Resorptionsverhältnisse derselben zurückführt.

Während das Amylenhydrat gewöhnlich in Lösung verschrieben wurde, und als solche einer schnellen Resorption zugänglich ist, wurde der Amylharnstoff stets als Pulver (in Oblaten) verabfolgt. Als ein in Wasser schwerlösliches Pulver verlangt derselbe aber mehr Zeit zur Resorption und daher auch bis zum Eintritt der narcotischen Wirkung.

Ferner ist ein Unterschied darin gelegen, dass der Amylharnstoff zuerst einer Spaltung im Organismus unterworfen werden muss, ehe er seine Wirksamkeit äussern kann; denn der wirksame Bestandteil in ihm ist der frei werdende Alkoholrest $C_5H_{11}$.

Mir scheint in diesem Verhalten des Amylharnstoffs eher ein Vorteil als ein Nachteil zu liegen; denn einerseits scheint mir dadurch einer zu heftigen, plötzlichen Aeusserung der narcotischen Eigenschaften vorgebeugt zu werden; anderseits die Wirkung sich zu einer gleichmässigen, langsam sich vertiefenden und nachhaltigen zu gestalten.

Durchschnittlich sah ich die Wirkung nach 1 bis $1\,^1/_2$ Stunden eintreten. Es ist dieser Eigenschaft bei der Verabfolgung des Mittels Rechnung zu tragen, indem man dasselbe ähnlich wie das Sulfonal entsprechend früher eingiebt.

Von der allergrössten Bedeutung für die practische Verwendbarkeit eines Schlafmittels muss die Frage angesehen werden, ob dasselbe ausser der erwünschten schlaferregenden Wirkung noch andere unerwünschte oder schädliche Nebenwirkungen ausübt.

Meine Vergleichungen der Puls- und Respirationsfrequenz vor der Verabreichung, des Pulvers eine Stunde nach derselben und am nächsten Morgen ergaben keinerlei Unterschiede, sodass eine Nebenwirkung auf Herz und Lunge auszuschliessen ist.

Anders verhielt es sich aber in einer Reihe von Fällen in Bezug auf den Digestionsapparat.

Es wurde nämlich in etwa 5 Fällen entweder bald nach dem Einnehmen des Mittels oder am nächsten Morgen über Schmerzen im Leib, Uebligkeit und Kopfschmerzen geklagt.

Bei der Schwierigkeit, den Amylharnstoff von jeglichen Verunreinigungen zu trennen, war es von vornherein nicht unwahrscheinlich, dass dem chemisch reinen Amylharnstoff als solchem diese unangenehmen Nebenwirkungen nicht zuzuschreiben seien. Es wurde daher ganz besondere Sorgfalt darauf verwandt, ein von jeglichen Beimengungen freies Präparat zu gewinnen.

Als ein solches musste das nach dem ursprünglichen Wurtz'schen Verfahren angefertigte Präparat ange-

sehen werden, mit welchem ich die letzte Reihe von Versuchen vom 14. VI. ab anstellte.

Und in der That wurden bei diesen keinerlei Magensymptome mehr beobachtet. Selbst die Dosis von 4 gr wurde ohne Beschwerden vertragen. Nur bei einer Patientin (Fall XIX.) erhielt ich am nächsten Morgen zwei Mal die Angabe, dass sie nach dem Erwachen eine gewisse Eingenommenheit des Kopfes, Klopfen in den Schläfen und Kopfschmerz verspüre. Eine andre Erklärung, als dass diese Symptome durch den Amylharnstoff hervorgerufen seien, ist hier wohl nicht zulässig; denn, dass dieselben nur accidentell gewesen seien, ist unwahrscheinlich, zumal sie zweimal auftraten; dagegen handelte es sich wohl um eine besonders empfindliche Person.

Ob bei fortgesetztem Gebrauch weitere nachteilige Wirkungen auftreten, darüber konnte natürlich meine beschränkte Reihe von Versuchen keinen Aufschluss geben. Ebenso musste die Entscheidung der Frage, ob Gewöhnung an das Mittel eintrete, späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Soviel aber haben meine Untersuchungen mit Sicherheit ergeben, dass der Amylharnstoff bei einfacher Schlaflosigkeit und bei Schlaflosigkeit mit nicht zu heftigen Erregungszuständen in einer Dosis von 2,0 bis 3,0 gr einen guten Schlaf erzeugt; dass es ferner in chemisch reiner Form in diesen Gaben auf Puls, Respiration, Appetit und Verdauung keinen, auf das Allgemeinbefinden wahrscheinlich keinen oder unerheblichen Einfluss ausübt.

Unterwerfen wir den Amylharnstoff jetzt noch einem flüchtigen Vergleich mit dem Amylenhydrat, so ergiebt sich, dass er zunächst in kleinerer Dosis Schlaf erzeugt als jenes. Die narcotische Wirkung ist nachhaltiger, tritt aber, wie ausgeführt, später ein.

Was die Verordnung anlagt, so scheint mir dem

Amylharnstoff ein entschiedener Vorzug vor dem Amylenhydrat zu gebühren; denn es kann in kleinerer Dosis verordnet werden; sein Geschmack ist bitter, nicht so unangenehm wie der des Amylenhydrats und durch Verabfolgung in Oblaten völlig zu verdecken.

## Résumé:

Der Amylharnstoff ist ein recht wirksames Hypnoticum, welches in allen Fällen, in denen sich das Amylenhydrat bewährt hat, gute Dienste leistet; welches stärker wirkt und angenehmer zu nehmen ist, als dieses.

Zum Schluss meiner Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. v. Mering für die Anregung zu dieser Arbeit, Herrn Prof. Jolly für die Freundlichkeit, mit welcher er mir das Kranken-Material zur Verfügung stellte Herrn Dr. Schneegans für die Herstellung der Präparate meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Allen diesen Herrn fühle ich mich verpflichtet auch für ihren mir jederzeit gern erteilten Rat; den Herrn Assistenzärzten der psychiatrischen Klinik, Herrn Dr. Köppen und Herrn Dr. Gierlich auch für ihre freundliche Unterstützung bei Anfertigung der Krankengeschichten.